

研究要旨：

慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV) の病態解明を目的として以下を行った。

- ① CAEBV とその類縁疾患の診療ガイドラインの国際版作成：令和 4 年に完成させた改訂版診療ガイドラインの全身型 CAEBV および皮膚型 CAEBV の診療ガイドラインを共同で英訳し公開した。
 - ② CAEBV とその類縁疾患の重症度分類・治療指針の策定：研究班メンバーとして CAEBV とその類縁疾患の重症度分類を改訂した。日本血液学会、日本小児がん学会の承認を得て、指定難病申請を行った。
 - ③ 疾患レジストリ、バイオバンクを利用した CAEBV とその類縁疾患の病態解明：厚生労働省研究班のレジストリデータを用い、聖マリアンナ医科大学病院と東京医科歯科大学病院で治療した成人例を解析した。感染細胞同定法と EBV-DNA 定量法は統一した。58 例を解析した。診断時年齢は 18～64 歳 (中央値 34 歳)、男/女比は 30/28。感染細胞は CD4、CD8、CD56 陽性細胞が 25、8、19 例、CD56 陰性 NK 細胞が 2 例。伝染性単核症歴を持つ例は無かった。種痘様水疱症からの進展は 4 例で感染細胞は全例 CD4 陽性細胞。重症蚊アレルギーからの進展は 6 例で感染細胞は CD4、CD56 陽性細胞が 3 例ずつだった。経過中リンパ腫へ進行した例は 5 例。死因はリンパ腫以外は血球貪食症候群もしくは感染症であった。診断時からの 3 年生存率 (3y-OS) は 43.7%。多変量解析では予後不良因子として ALT $\geq$ 施設基準値の 2 倍、フェリチン $\geq$ 1000 ng/mL、血管病変あり、がリスク因子として抽出された。リスクスコア (リスク因子の数) により有意に予後が層別化された。
- 以上の結果から、次の結論を得た。(1) sCAEBV の主たる臨床像は炎症である。(2) 種痘様水疱症から sCAEBV へ進展した例の EBV 感染細胞は CD4 陽性細胞であった。(3) ALT、フェリチンで予後が層別化される。(4) 血管病変合併例は特徴的な臨床像を示す予後不良の亜群の可能性はある。

A. 研究目的

CAEBV は EBV に感染した T/NK 細胞の活性化による全身の炎症と、腫瘍性増殖を示す進行性の希少難治性疾患である。進行すると炎症の暴走である血球貪食症候群や、悪性度の高い T もしくは NK 細胞腫瘍を発症し致死的経過をとり、唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。

CAEBV の病態を解明することを目的とし、以下の具体的項目について検討した。

- ① CAEBV とその類縁疾患の診療ガイドライン国際版作成
- ② CAEBV とその類縁疾患の重症度分類・治療指針策定
- ③ 疾患レジストリ、バイオバンクを利用した CAEBV とその類縁疾患の病態解明

B. 研究方法

- ① 全身型 CAEBV および皮膚型 CAEBV の診療ガイドラインを共同で英訳し公開した。
- ② CAEBV 関連研究班合同班会議 (厚労省研究班、AMED 研究班) にて審議し、CAEBV とその類縁疾患の重症度分類を改訂した。日本血液学会、日本小児がん学会の承認を得て、指定難病申請を行った。

- ③ 厚生労働省研究班のレジストリデータを用い、sCAEBV 診療の high volume center である聖マリアンナ医科大学病院と東京医科歯科大学病院で治療を行った成人例を後方視的に解析した。単変量解析および多変量解析を用いて予後因子を探索した。全生存期間の生存曲線を Kaplan-Meier 法に基づいて算出した。感染細胞同定検査は成育医療研究センターで行い、統一した方法 (磁気ビーズを用いた末梢血リンパ球の分離と PCR 法による EBV-DNA 定量) により施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学を主たる研究機関として、その倫理委員会の承認を受け (承認番号：6379 (B53))、該当する法令、国際的に認められた倫理的ガイドラインに従い実施した。

C. 研究結果

- ① 英訳した皮膚型 CAEBV の診療ガイドラインは J Dermatol. に、全身型 CAEBV の診療ガイドラインは Int J Hematol. にそれぞれ掲載された。
- ② 2023 年 12 月 1 日に開催された CAEBV 関連研究班 (厚労省研究班、AMED 研究班) で、小児・

AYA患者の無治療長期生存例が報告された。2015年に診断基準を作成し、症例が蓄積されてこそ、明らかになったことであると評価できる。その結果を踏まえ、同会議で重症度分類を審議し、新たに中等症を設けることとした。具体的には以下とした。

軽症：CAEBVと診断後、直近の3か月以上、薬物療法*1なしで疾患活動性の兆候*2がない。

中等症：薬物療法*1の継続により直近の3か月間、疾患活動性の兆候*2がない。

重症：薬物療法*1の継続の有無に関わらず直近の3か月間、疾患活動性の兆候*2を有する。

*1 薬物療法：ステロイド、免疫抑制剤、抗がん剤、ガンマグロブリン製剤など

*2 疾患活動性の兆候（慢性活動性EBV病とその類縁疾患の診療ガイドライン2023）

1. 持続する発熱(37.5℃以上)

2. 肝機能障害（ALTが施設基準値の2倍以上を2回連続して示す）

3. 進行する皮膚病変（病理学的検査で診断されたもの）、血管炎（病理学的検査で診断されたもの）、ぶどう膜炎（眼科医による診断）などの炎症症状が持続する状態を有する。

以上について、日本血液学会、日本小児がん学会の承認を得て、2024年1月、厚生労働省に対し指定難病申請を行った。

- ③ 疾患レジストリ、バイオバンクを利用したCAEBVとその類縁疾患の病態解明58例を解析した。診断時年齢は18～64歳（中央値34歳）、男/女比は30/28。感染細胞はCD4、CD8、CD56陽性細胞が25、8、19例、CD56陰性NK細胞が2例。伝染性単核症歴を持つ例は無かった。種痘様水疱症からの進展は4例で感染細胞は全例CD4陽性細胞。重症蚊アレルギーからの進展は6例で感染細胞はCD4、CD56陽性細胞が3例ずつだった。経過中リンパ腫へ進行した例は5例。死因はリンパ腫以外は血球貪食症候群もしくは感染症であった。診断時からの3年生存率（3y-OS）は43.7%。多変量解析では予後不良因子としてALT ≥ 施設基準値の2倍、フェリチン ≥ 1000 ng/mL、血管病変あり、がリスク因子として抽出された。リスクスコア（リスク因子の数）により有意に予後が層別化された。

D. 考察

① 英訳されたCAEBVとその類縁疾患の診療ガイドラインにより世界の患者の予後の改善が望まれる。

② 指定難病に認定されれば、患者の救済とともに治療薬開発を目的とした研究が飛躍的に進むと期待される。

③ 伝染性単核症が進展してsCAEBVを発症した例はなかった。

リンパ腫への進行は8.6%にとどまった。

種痘様水疱症 (hydroa vacciniforme: HV) におけるEBV感染細胞は $\gamma\delta$ T細胞と推測されてきた。しかし、

sCAEBVへ進行した例の感染細胞は全例CD4陽性細胞であった。

HVの感染細胞を詳細に解析した報告はなく、臨床経過や感染細胞と予後の相関を含めた詳細な解析が必要である。

ALT高値（ $\geq 2X$ 施設基準値）、フェリチン高値（ ≥ 1000 ng/mL）が予後不良であった。

血管病変も予後不良因子として抽出された。全例感染細胞はCD4陽性細胞であり、過去の解析では血漿中IL-1 β が高値であったことから (Front Microbiol. 2022;13:874998)、血管病変合併例の詳細な解析が望まれる。

E. 結論

① CAEBVとその類縁疾患の診療ガイドラインを英訳した。

② 全身型CAEBVの重症度分類を改訂し、指定難病認定への申請を行った。

③ (1) sCAEBVの主たる臨床像は炎症である。(2) 種痘様水疱症からsCAEBVへ進展した例のEBV感染細胞はCD4陽性細胞であった。(3) ALT、フェリチンで予後が層別化される。(4) 血管病変合併例は特徴的な臨床像を示す予後不良の亜群の可能性はある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
- Hirai Y, Asada H, Hamada T, Kawada J-i, Kimura H, Arai A, et al. Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease and Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy. J Dermatol. 30 May 2023; 50: e198–e205. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16842>
 - Uemura Y, Oshima K, Fuseya A, Hosokai A, Ohashi A, Kanno M, Arai A. Aortitis after administration of pegfilgrastim to a healthy donor for peripheral blood stem cell collection. Int J Hematol. 118, 772–775 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12185-023-03649-0>.
 - Yotsuyanagi T, Tomita N, Saiki Y, Uchida A, Uemura Y, Suzuki Y, Hirakawa T, Kato M, Nakamura N, Arai A. Leukemic-phase mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Int J Hematol. 2023 Dec;118(6):758-765. doi: 10.1007/s12185-023-03654-3. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37700187.
 - Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, Sawada A, Wada T, Imadome KI, Arai A, Iwatsuki K, Ohga S, Kimura H; Committee for Guidelines for the Management of Chronic Active EBV Disease, Related Disorders (the MHLW Research Team in Japan). Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. Int J Hematol. 2023 Nov;118(5):568-576.

doi: 10.1007/s12185-023-03660-5.

5. Nishio M, Saito M, Yoshimori M, Kumaki Y, Ohashi A, Susaki E, Yonese I, Sawada M, Arai A. Clinical significance of anti-Epstein-Barr virus antibodies in systemic chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Microbiol.* 2024 Jan 8;14:1320292. doi: 10.3389/fmicb.2023.1320292. PMID: 38260896; PMCID: PMC10800478.

2. 学会発表 症例報告

1. 松田迪, 佐藤如雄, 伊藤伸悟, 金光陽子, 出雲昌樹, 石橋祐記, 田邊康宏, 駒ヶ嶺正英, 縄田寛, 宮入剛, 大島久美, 佐野文明, 新井文子, 原田智雄, 明石嘉浩. 高度三尖弁狭窄様の血行動態を示した心臓原発Burkittリンパ腫の一例. 日本心エコー図学会第34回学術集会. 2023年4月22日, 口頭.
2. 四柳敬之, 大島久美, 鈴木黎, 松田迪, 伊藤伸悟, 上村悠, 佐野文明, 加藤雅之, 富田直人, 新井文子. 著名な三尖弁狭窄症様症状で発症した右心房原発高悪性度B細胞リンパ腫. 第68回日本内科学会関東地方会, 2023年5月20日, 口頭.
3. 小川和起, 大島久美, 鈴木黎, 内田三四郎, 上村悠, 安井寛, 鈴木義則, 神野正敏, 加藤雅之, 佐野文明, 富田直人, 渡邊俊樹, 新井文子. 骨病変で発症した成人T細胞白血病・リンパ腫. 第19回日本血液学会関東甲信越地方会. 2023年7月15日, 口頭.
4. 伏屋愛加, 上村悠, 鈴木黎, 内田三四郎, 鈴木義則, 安井寛, 加藤雅之, 大島久美, 佐野文明, 富田直人, 新井文子. BCR-ABL1陽性急性骨髄性白血病を発症した骨髄異形成症候群. 第19回日本血液学会関東甲信越地方会. 2023年7月15日, 口頭.

研究発表

5. 洲崎瑛梨, 吉森真由美, 齊藤美緑, 福田笑夏, 大橋彩香, 西尾美和子, 新井文子. EBウイルス陽性T/NK腫瘍細胞由来細胞外小胞の単球に対する役割. 第36回ヘルペスウイルス研究会. 2023年7月7日, 口頭.
6. 大島久美, 佐野文明, 大橋彩香, 宮部斉重, 伏屋愛加, 鈴木黎, 上村悠, 辻村浩司, 清水則夫, 今留謙一, 新井文子. 慢性活動性EBウイルス病に対するアレムツズマブの有効性の検証. 第85回日本血液学会学術集会. 2023年10月15日, 口頭.
7. 洲崎瑛莉, 吉森真由美, 齊藤美緑, 福田笑夏, 大橋彩香, 西尾美和子, 新井文子. CAEBVのEBV感染細胞由来細胞外小胞は単球のマクロファージへの分化を誘導しHLHの原因となる. 第85回日本血液学会学術集会. 2023年10月15日, 口頭.
8. 福田 笑夏, 南川 愛莉, 水谷 咲, 吉森 真由美, 新井 文子, 西尾 美和子. 慢性活動性EBウイルス病患者由来iPS細胞を用いた単球への分化誘導. 第23回日本再生医療学会総会. 2024年3月22日, 口頭.
9. 南川 愛莉, 福田 笑夏, 水谷 咲, 吉森 真由美, 新井 文子, 西尾 美和子. 慢性活動性 EB ウ

イルス病患者由来 iPS 細胞を用いた血管内皮細胞の作製および解析第 23 回日本再生医療学会総会. 2024 年 3 月 23 日, 口頭

教育講演

10. 新井文子. 血球貪食症候群の臨床～背景疾患を見極める～. 第68回日本内科学会関東支部生涯教育講演会. 2023年7月9日. 口頭.
11. 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barr Virus病. 第27回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2023年10月13日, 口頭.
12. 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barr virus病: 炎症と腫瘍 2つの顔を持つ疾患, 第87回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2023年11月18日, 口頭.

シンポジウム

13. 新井文子. 慢性活動性Epstein-Barrウイルス病 (CAEBV)～患者さんと共に歩む疾患克服への道～. 第9回日本HTLV-1学会学術集会 2023年世界HTLVデー記念講演会. 2023年11月12日, 口頭.
14. Yu Uemura, Ayako Arai. Advances in pathology and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease. The 24th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim of the U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP). 2024年3月7日, 韓国, 口頭.
15. Ayako Arai. Chronic active EBV disease: Our challenge to elucidate the pathogenesis. The 2024 Korean Society of Hematology (KSH) International Conference & 65th Annual Meeting. 2024年3月28日, 韓国, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況
※無しの場合は該当なしと記載
(予定を含む。)

1. 特許取得

1. 出願中 国際出願「EBV 関連疾患を標的とする核酸医薬」整理番号 PH-9711-PCT 受付番号 52202872104 提出日 令和 5 年 12 月 27 日 出願番号 PCT/JP2022/048097
2. 出願中 国際出願「慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症 (CAEBV) の検出方法」整理番号 23012W2 受付番号 52300619394 提出日 令和 5 年 3 月 23 日 出願番号 PCT/JP2023/11650

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし